

薬剤師の介入による薬物療法の改善に関する研究

2019 年

中国労災病院 薬剤部

山崎 美保

目次

序論	1
本論	
第一章 H ₂ 受容体拮抗薬からプロトンポンプインヒビターへの切り替え	
による、術後せん妄の発症頻度減少に関する研究	4
第一節 患者背景	6
第二節 せん妄の発症率と重症度	8
第三節 考察	11
第四節 小括	15
第二章 酸化マグネシウムと酸分泌抑制薬の相互作用に関する研究	16
第一節 患者背景	17
第二節 MgO による排便コントロール	18
第三節 MgO の溶解度に及ぼす pH の影響	20
第四節 考察	21
第五節 小括	23
第三章 エピルビシンとホスアプレピタント併用による注入部位反応の	
発現機序に関する研究	24
第一節 症例	25
第二節 ラットにおける EPI の血管組織分布	27
第三節 ラットの血管組織の組織学的検査	29
第四節 考察	31
第五節 小括	34
結論	35
実験の部	36
論文目録	43
引用文献	44
謝辞	52

略号一覧表

PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
H ₂ RA	Histamine H ₂ -receptor antagonist
PPI	Proton-pump inhibitor
QOL	Quality of life
ICU	Intensive care unit
CYP	cytochrome P450
BMI	Body mass index
J-NCS	Japanese version of the NEECHAM Confusion Scale
GABA	gamma-aminobutyric acid
CL _{cr}	Creatinine clearance
Scr	Serum creatinine
MgO	Magnesium oxide
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
EPI	Epirubicin Hydrochloride
AP	Aprepitant
FAP	Fosaprepitant
ASCO	American Society of Clinical Oncology
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events

序論

従来の薬剤管理指導業務に加え、平成 24 年度に病棟薬剤業務実施加算が新設され、急速に薬剤師の病棟配置が進んだ。その成果の指標の一つとして、薬剤師による副作用の未然回避や早期発見、重篤化回避の報告件数が増加している。日本病院薬剤師会に報告された平成 29 年度のプレアボイド件数は約 41,000 件で、優良事例とされた 803 件のうち、薬剤師単独による発見が 75.7%を占め、薬剤師による副作用回避という成果が得られていることが確認された[1]。また、平成 29 年度に医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告された副作用件数は、製造販売業者からの報告が約 61,000 件、医療機関からの報告は約 7,600 件に上っている。報告されていない軽微な副作用はこの数倍はあると予想される。さらに、平成 28 年度の医薬品副作用被害救済給付の請求件数は 1,843 件、支給件数は 1,340 件、支給金額は約 22 億 7,000 万円に上る。このことから、安全な薬物療法の遂行は患者だけでなく、医療経済的にも重要であり、薬剤師の果たす役割は大きいと言える。

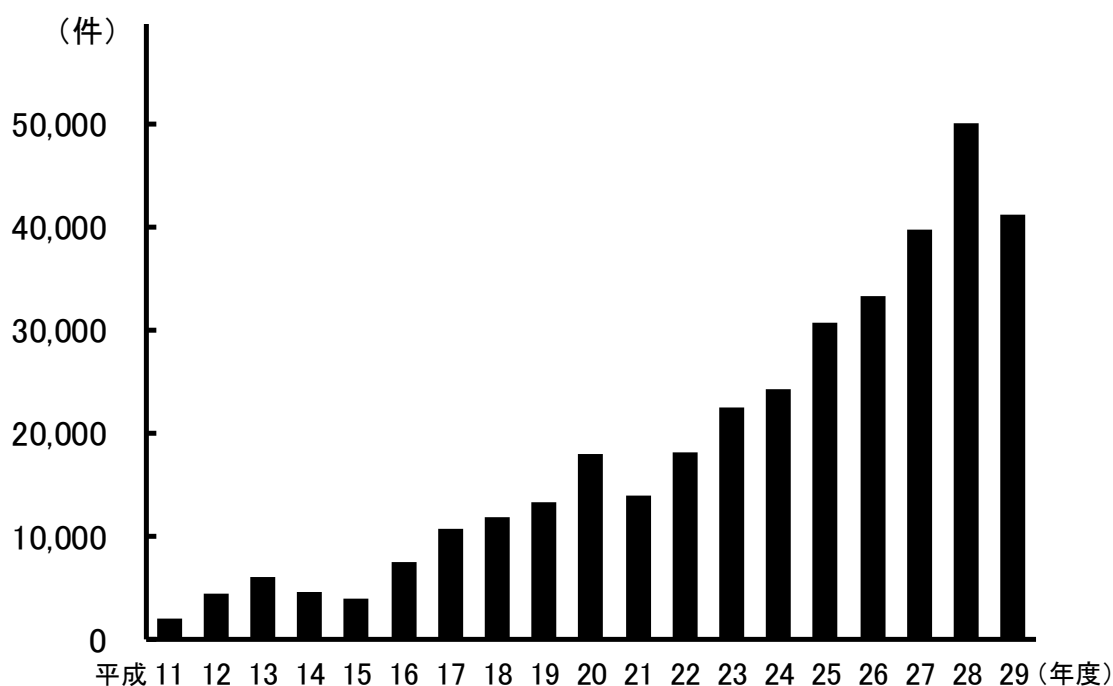


Fig. 1. プレアボイド報告数の年度推移

文献 1 より一部改変して引用

急速に進む高齢化に伴い、複数の疾患を抱えた高齢患者が増加し、臨床的に必要とされる以上に薬剤が処方されているポリファーマシーが問題となっている。高齢者がポリファーマシーとなる要因として、薬物動態が変化していること、医療が高度化し難治性疾患を抱えた慢性患者が増加したこと、複数の医療機関の受診により処方医・処方薬が増加していることなどが挙げられる。社会保険医療診療行為別調査では、高齢者になるほど投薬される薬剤数が増加し、Kojima らは 65 歳以上の高齢者では 6 剤以上の投薬が、特に有害事象の発生増加に関連していると報告している[2]。ポリファーマシーの問題において、いかに薬物相互作用を回避するか、あるいはマネージメントするかは重要な課題の一つである。

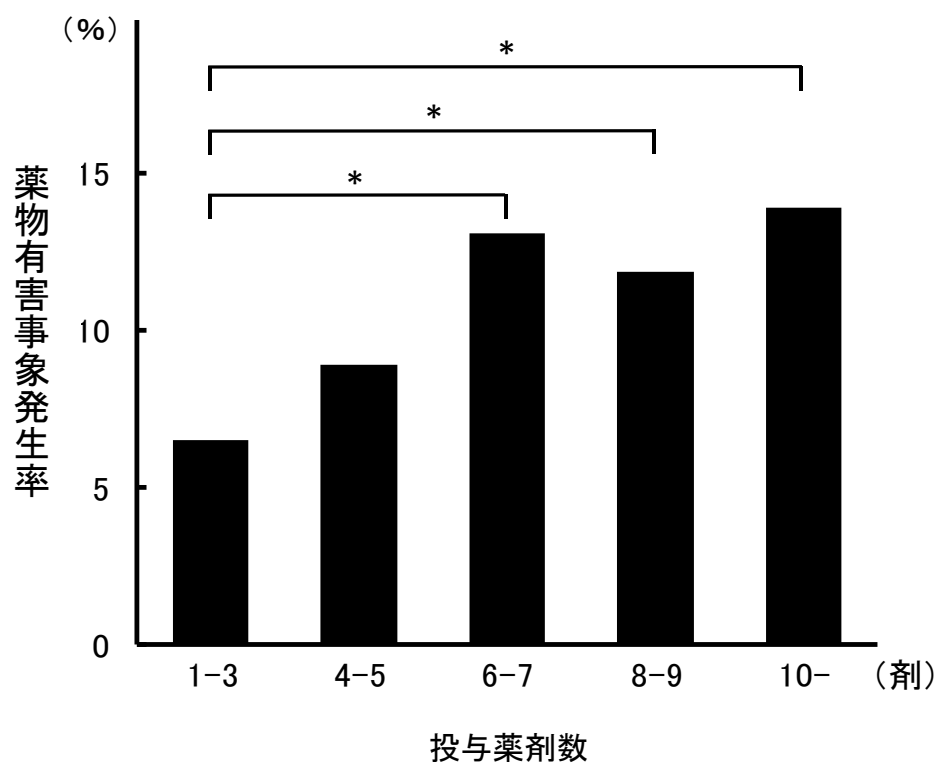


Fig.2. 高齢者の投与薬剤数と有害事象の関係

文献 2 より一部改変して引用

* $P < 0.05$, vs 1-3 剤

複数の薬物を併用した場合に注意すべき薬物相互作用として、臨床効果の増強または減弱、有害事象の発生につながる不利益な相互作用が挙げられる。薬物相互作用は薬物動態学的相互作用と薬力学的相互作用の 2 つに分類される。薬物動態学的相互作用は、吸収、分布、代謝、排泄の過程でおこり、他の薬物の体内動態に影響を及ぼす。薬力学的相互作用は同じあるいは逆の薬理作用をもつ薬剤の投与により、作用が増強あるいは減弱したりすることをいう。臨床現場では、膨大な薬剤の組み合わせの中から、臨床的に重大な相互作用を見逃さないことが重要となる。添付文書や各種ガイドラインなどは、医薬品適正使用のための基本的かつ重要な情報源であるが、これらの情報だけでは十分でない。特に、臨床現場においては添付文書の記載が重要視されるが、添付文書で注意喚起されていない相互作用も少なくない。このような現状のなか、患者個々にさまざまな薬剤が併用されるため、たとえ報告がない、あるいは添付文書に記載されていない組み合わせでも、適切にリスク評価を行うことが求められる。

本研究では、薬物の副作用として、肝臓切除術後にせん妄を発症する事例が多いことに着目し、 H_2 受容体拮抗薬 (H_2RA) のファモチジンによる術後せん妄の誘発を疑い、ファモチジンをプロトンポンプインヒビター (PPI) であるオメプラゾールに変更した結果を検証した (第一章)。また、薬物相互作用による効果減弱として、緩下剤の酸化マグネシウムと酸分泌抑制薬の H_2RA と PPI による相互作用について、臨床結果と *in vitro* の結果を比較検討した (第二章)。さらに、薬物相互作用による有害事象の増強として、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬のエピルビシンと制吐薬の選択的ニューロキニン 1 受容体拮抗薬のホスアプレピタントに関して、臨床結果から併用による注入部位反応の増強を疑い *in vivo* で検討した (第三章)。

本論

第一章

H₂受容体拮抗薬からプロトンポンプインヒビターへの切り替えによる、術後せん妄の発症頻度減少に関する研究

術後せん妄は手術侵襲を契機に急性発症する意識障害を主徴とした精神障害である。認知機能障害といった **Quality of life (QOL)** を含む予後関連因子であり、患者家族や医療スタッフの負担増加だけでなく、在院日数延長に伴う医療費増加へ悪影響を及ぼすため、せん妄の適切な評価と予防を含めた対策を講じる必要がある。様々な要因がせん妄の危険因子であることが知られており、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、メペリジン、鎮静催眠薬などの薬物、および複数の薬物（5 剤以上）の使用は術後せん妄の可能性のある危険因子とされている[3,4]。

せん妄は入院患者にしばしばみられ、成人の入院患者の 10～24%、手術を受ける患者では 37～46%に発症する[3]。また、集中治療室（ICU）では、発症率が 87%とさらに高くなっている[5]。中国労災病院の消化器外科病棟で行われた高齢患者の術後せん妄の発症率を調査した結果、臓器別では肝臓切除術後のせん妄発症率が最も高く、90%の患者がせん妄を発症していた [6]。消化器手術の中でも肝臓切除術は侵襲性が大きく、肝性脳症、呼吸器感染による低酸素血症などが直接因子となり、多数のドレーン挿入や術後の繊細な管理による中途覚醒などの誘発因子が関与し、術後せん妄を起こしやすい。そこで肝臓切除術後のせん妄発症を減少させるため、肝臓切除術のクリニカルパスを検証した結果、消化管出血の予防で投与されるファモチジン注が薬剤性せん妄のリスク因子となると考えられた。

ファモチジンなどの抗コリン作用を有する薬剤は、薬物誘発性せん妄を引き起こすことが報告されており[4,7]、強い抗コリン作用を持つ薬は脳に強い影響を及ぼす[8]。一方、オメプラゾールを含むプロトンポンプインヒビター（PPI）も、せん妄を誘発することが報告されているが[9-11]、オメプラゾール誘発性の低ナトリウム血症性せん妄の発症頻度は低く、少なくとも 3 ヶ月間治療された患者にのみ発生している[9]。また、食道がん術後のせん妄の発症率は、H₂受容体拮抗薬（H₂RA）（ファモチジンまたはラニチジン）群と PPI（ランソプラゾールまたはオメプラゾール）群において、それぞれ 43.3%および 16.7%であり、PPI 群で有意に低かったことが報告されている[12]。オメ

プラゾールは、主にチトクロム P450 (CYP) 2C19、一部 CYP3A4 によって肝臓でほぼ完全に代謝される。術前に各患者の肝予備能が評価され、手術に耐えることができると判断された患者に対してのみ肝臓切除術が行われるため、肝代謝の薬剤であるオメプラゾールの使用は可能と考えられた。そこで、医師に抗潰瘍薬を H₂RA のファモチジンから PPI であるオメプラゾールに切り替えることを提案し、2017 年 9 月に中国労災病院における肝臓切除術のクリニカルパスがファモチジンからオメプラゾールへ変更された。

本研究では、65 歳以上の肝臓切除術を受けた患者におけるファモチジンとオメプラゾール投与による術後せん妄の発症率と重症度を評価・比較した。腹腔鏡手術は開腹手術よりも侵襲性が低く、ICU 入室はせん妄を引き起こす可能性が高いため、肝臓切除術の腹腔鏡手術および ICU 入室の症例は対象から除外した。抗潰瘍薬に加えて、オピオイドのフェンタニルは、すべての患者で術後の鎮痛に使用された。しかし、フェンタニルによる術後せん妄の発症リスクは低いと報告されているため[13]、本研究ではフェンタニルの関与を考慮しなかった。

第一節 患者背景

クリニカルパス変更前に肝臓切除術を受けた 10 名の患者は、ファモチジン (H₂RA 群) が投与され、変更後の 11 名の患者はオメプラゾール (PPI 群) が投与された。せん妄の術前関連因子を Table 1 に示す。年齢、性別、BMI、肝障害度、および基礎疾患 (高血圧、糖尿病、脳血管障害、呼吸器疾患)、アルコール多飲の有無、電解質異常、低アルブミン血症の有無のいずれ項目も差は認められなかった。

Table 1. Comparison of preoperative delirium-related factors between Histamine H₂-receptor antagonist (H₂RA) and Proton-pump inhibitor (PPI) groups.

	H ₂ RA (n=10)	PPI (n=11)	<i>P</i> value
Age (year)	77.4 ± 5.3	72.7 ± 6.1	0.073
Gender (male/female)	6 / 4	10 / 1	0.126
Body mass Index	23.3 ± 2.80	23.9 ± 2.53	0.597
Hypertension	7	5	0.245
Diabetes	4	6	0.410
Cerebral vascular disease	2	0	0.214
Respiratory disorders	1	4	0.185
Alcohol abuse	2	1	0.462
Abnormal sodium or potassium	3	1	0.256
Hypoalbuminemia	1	0	0.476
Liver damage (A/B)	9 / 1	10 / 1	0.738
Benzodiazepine administration ¹⁾	3	0	0.090
H ₂ receptor antagonist administration ¹⁾	0	3	0.124

Values are number of patients or mean ± SD.

Liver damage was assessed according to “The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, 6th Edition”.

1) These drugs were taken until one day before the hepatectomy surgery.

In statistical analyses, Mann-Whitney *U*-test was used for age and body mass index, and Fisher's exact test was used for other characteristics.

術中・術後のせん妄関連因子を Table 2 に示す。手術時間、麻酔時間、出血量、肝臓切除量、硬膜外麻酔の有無、点滴ラインの数、ドレーンの数に差は認められなかった。これらの結果は、H₂RA 群と PPI 群の間の患者背景に差が認められないことを示唆している。

Table 2. Comparison of intraoperative and postoperative delirium-related factors between Histamine H₂-receptor antagonist (H₂RA) and Proton-pump inhibitor (PPI) groups.

	H ₂ RA (n=10)	PPI (n=11)	<i>P</i> value
Operation time (min)	315.4 ± 83.4	328.6 ± 118.1	0.888
Anesthesia time (min)	409.4 ± 78.6	418.1 ± 117.4	0.939
Bleeding volume (mL)	486.0 ± 629.1	386.4 ± 251.7	0.673
Weight of liver resection (g)	102.0 ± 79.0	109.5 ± 95.0	0.728
Patient-controlled epidural analgesia	9	11	0.476
Number of lines (2/3) ¹⁾	10 /0	10 /1	0.524
Number of drains (2/3)	10 /0	10 /1	0.524

Values are number of patients or mean ± SD.

1) Two lines : 1 line at central vein and 1 line at peripheral vein.

Three lines : 1 line at central vein and 2 lines at peripheral vein.

Statistical analyses were applied to Mann-Whitney *U*-test and Fisher's exact test.

第二節 せん妄の発症率と重症度

せん妄の評価方法として日本語版 NEECHAM 混乱/錯乱状態スケール(J-NCS) [14]を使用した。観察項目は認知・情報処理(3項目)、行動(3項目)、生理学的コントロール(3項目)の計9項目であり、合計得点が0-19点であれば「中程度から重度の混乱・錯乱状態」、20-24点であれば「軽度または発生初期の混乱・錯乱状態」、25-26点ならば「混乱・錯乱していないがその危険性が高い」、27-30点で「混乱・錯乱していない(正常な機能の状態)」と評価される。

J-NCS スコアを比較したところ、手術前日では H₂RA 群で 29.3 ± 0.82 点、PPI 群で 29.8 ± 0.40 点と差は認められなかった。しかし、手術日以降は H₂RA 群に比較して PPI 群で J-NCS スコアが常に高値であり、手術日と術後2日目は有意に高値であった (Fig. 3)。

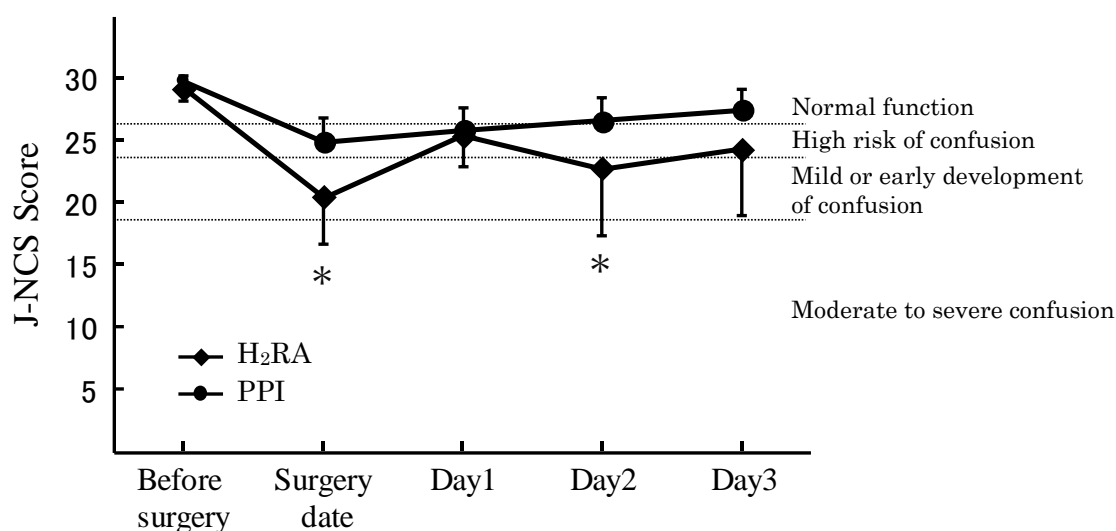


Fig. 3. Changes in the J-NCS score.

J-NCS score of each recipient was assessed at 10 PM, which corresponds to 2 h after treatment with an antiulcer drug. Each value represents the mean \pm SD. Mann-Whitney *U*-test was used to analyze the difference in J-NCS scores between Histamine H₂-receptor antagonist (H₂RA) and Proton-pump inhibitor (PPI) groups.

* $P < 0.05$, H₂RA group vs PPI group.

PPI 群の患者 11 名中 3 名 (27.3%) に対し、H₂RA 群の患者 10 名中 9 名 (90%) がせん妄を発症し、PPI 群でのせん妄の発症率は H₂RA 群よりも有意に低かった ($P < 0.01$) (Fig. 4)。さらに、中程度から重度の混乱・錯乱とされる J-NCS スコア 19 点以下の患者は H₂RA 群で 5 名おり、そのうち 4 名にせん妄の治療に抗精神病薬のハロペリドールが投与された。一方、PPI 群では、J-NCS スコアで 19 点以下の患者および抗精神病薬が投与された患者はいなかった。また、PPI 群の患者の血液検査では、術後変化以上に薬物性肝障害を疑う患者はいなかった。

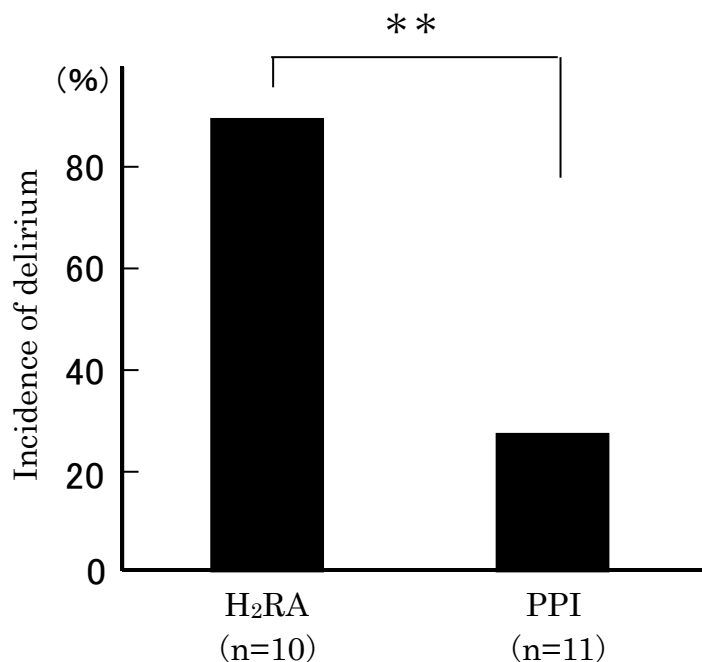


Fig. 4. Incidence of postoperative delirium.

Fisher's exact test was used to analyze the difference in incidence of postoperative delirium between Histamine H₂-receptor antagonist (H₂RA) and Proton-pump inhibitor (PPI) groups.

** $P < 0.01$, H₂RA vs PPI group.

各患者の J-NCS スコアの最低値をせん妄の重症度とサブスケール別に評価した (Table 3)。サブスケール 1 (認知・情報処理) では、H₂RA 群の J-NCS スコア 19 以下のグループと PPI 群の 25~26 のグループに有意差を認め、サブスケール 2 (行動) では、H₂RA 群の J-NCS スコア 19 以下のグループ、20~24 のグループと PPI 群の 25~26 のグループに有意差を認めた。H₂RA 群と PPI 群の間で認知・情報処理、行動に関して、H₂RA 群が PPI 群よりも重症であったことを示している。入院期間については、H₂RA 群と PPI 群の間に差は認められなかった。

Table 3. Postoperative J-NCS score in Histamine H₂-receptor antagonist (H₂RA) and Proton-pump inhibitor (PPI) groups.

J-NCS score	0 ~ 19	20 ~ 24		25 ~ 26	
	H ₂ RA (n=5)	H ₂ RA (n=4)	PPI (n=3)	H ₂ RA (n=1)	PPI (n=8)
subscale 1(14 points) (Recognition-information processing)	7.4 ± 1.7	11.0 ± 2.0	11.0 ± 1.0	14	13.8 ± 0.46
subscale 2(10 points) (Behavior)	5.6 ± 3.0	7.8 ± 0.96	7.7 ± 0.58	9	9.6 ± 0.52
subscale 3 (6 points) (Physiologic control)	2.2 ± 0.84	2.8 ± 0.50	3.3 ± 1.2	3	2.3 ± 0.46

J-NCS score was evaluated at 10 PM each day (total 4 days) after hepatectomy, and the lowest score in each recipient was used. Each value represents the mean ± SD.

The J-NCS score of 24 or less was defined as the condition of delirium onset.

Significant difference ($P<0.05$) : In subscale 1, H₂RA(0~19) vs PPI(25~26), and PPI(20~24) vs PPI(25~26).

In subscale 2: H₂RA (0~19) vs PPI(25~26), H₂RA (20~24) vs PPI(25~26), and PPI(20~24) vs PPI(25~26).

In subscale 3: no significant difference each other.

Statistical analyses were made by using Steel-Dwass method for nonparametric multiple comparison test.

第三節 考察

術後せん妄は手術侵襲が加わることで、可逆的な意識障害や認知障害が短期間で出現して、見当識障害、錯覚、幻覚、妄想、興奮などの多彩な精神症状が変動して生じる症候群と定義される[15]。せん妄は患者のみならず、患者家族や医療者側に大きな負担となるため、適切な評価と予防を含めた対策が必要である。Neelon と Champagne らによって開発された NEECHAM Confusion Scale (NCS) [16]は、日常看護業務の中に取り入れることで、看護師が効率よくせん妄をスクリーニングすることを可能としたツールである。せん妄のアセスメントツールとしての信頼性、妥当性が保証されており、Watanuki らによってその日本語版 (J-NCS) が作成された[14]。せん妄のリスク因子は「準備因子」「促進（誘発）因子」「直接因子」に分類され、せん妄はこれらの要因が重なり合うことで発症するとされている。そのなかで薬剤は、せん妄の「直接因子」に分類されている[17]。せん妄は多くの要因によって発症すると考えられており、なかでもコリン作動性およびドパミン作動性の神経伝達の変調がせん妄発症に密接に関与していることが明らかとなりつつある[18]。日本総合病院精神医学会編「せん妄の臨床指針 第2版」においても、せん妄を起こす可能性のある薬剤として抗コリン作用を有する薬剤と γ -アミノ酪酸 (GABA) 作動薬を挙げている。そのため、術前からできる限りこれらの薬剤を投与しないことが、術後のせん妄の発症率を低下させると考えられる。本研究において、H₂RA 群には術前に H₂RA を服用していた患者はいなかった。ベンゾジアゼピン系薬剤を服用していた患者は3名おり、いずれも J-NCS スコア 24 点以下であったが、抗精神病薬の投与を必要とした患者は1名であった。一方、PPI 群では術前に H₂RA を服用していた患者は3名おり、そのうち1名が J-NCS スコア 24 点以下であった。術前にベンゾジアゼピン系薬剤を服用していた患者はいなかった。本研究では、症例数が少なく、H₂RA 群ではベンゾジアゼピン系薬剤の服用の有無にかかわらずせん妄を発症していたため、ベンゾジアゼピン系薬剤の影響を検討することはできなかった。しかし、術前に投与されたベンゾジアゼピン系薬剤の用量が多いほどせん妄発症のリスクが高いことが報告されており[19]、患者ごとに応じた対応が必要である。

中国労災病院で実施された先行研究では、肝臓切除術を受けた患者のせん妄発症率が他の消化器外科手術と比較して高いことが示された[6]。そのため、病棟薬剤師は、せん妄の予防対策が必要と考え、肝臓切除術のクリニカルパスを検証し、消化管出血の予防で投与されるファモチジン注が薬剤性せん妄のリスク因子となると考えた。食道がん

術後の患者を対象とした Fujii らによる後ろ向き研究では、H₂RA を服用した患者に比較し、PPI を服用した患者のせん妄発症率は有意に低くなっていた (H₂RA:43.3% vs PPI:16.7%) [12]。Fujii らの報告[12]と同様に、肝臓切除術を受けた患者においても、PPI 群で術後せん妄の発生率が低下した (H₂RA:90% vs PPI:27.3%)。食道がん術後と肝臓切除術後の患者の間でせん妄の発症率に大きな差をみとめ、特に H₂RA 群で発症率が大きく異なる理由は明らかではない。しかし、以前報告されたように、肝臓がんは他の消化器外科手術と比較して術後せん妄を引き起こす可能性が高いと考えられる [6]。

ファモチジンはほとんど未変化体で尿中に排泄され、血漿からの消失半減期は腎機能が正常な患者 (クレアチンクリアランス (CL_{cr}) >60 mL/min) と比較し、軽度の腎障害患者 (CL_{cr} 30–60 mL/min) で有意に延長することが知られている [20]。H₂RA 群では、10 名中 5 名の患者が CL_{cr} 45–60 mL/min であり、このような軽度の腎障害患者に対するファモチジンの推奨投与量は、腎機能が正常な患者の半量 (20 mg/day) である。ただし、本研究では 1 名の患者を除いた 4 名の患者の血清クレアチニン値 (Scr) は正常範囲 (0.6–0.7 mg/dL) であったが、Cockcroft-Gault 式から算出される CL_{cr} 値は、患者の低体重のために 60 mL/min 未満となっていた。一方、残りの患者の Scr は 1.39 mg/dL で、軽度の腎障害を示しており、CL_{cr} は 42.7 mL/min であった。Lin らの報告では、ファモチジンには本質的に用量関連の副作用がなく、長期治療の場合を除いて軽度の腎障害患者および高齢患者では用量調節が不要であるとされている [21]。本研究では、ファモチジンの投与期間はわずか 3.5 日間 (合計 7 回の投与) と短く、腎障害が軽度であるため、ファモチジンの投与量を減量しなかった。さらに、腎疾患患者におけるファモチジンの推定脳 K_p (組織–血液間分配係数) 値は、肝疾患患者と異なり、正常な肝/腎機能被験者の値 (K_p = 0.05–0.09) と同等であり、肝疾患患者の K_p 値は、肝/腎機能が正常な被験者 (K_p = 0.14–0.25) の約 3 倍上昇すると報告されている [22]。H₂RA 群の 10 名の患者のうち 9 名は、CL_{cr} 値と年齢に関係なく、術後せん妄を発症した。一方、Scr 1.39 mg/dL と H₂RA 群で最も低い CL_{cr} 値 (42.7 mL/min) の患者は術後せん妄を発症しなかった。静脈内投与されたファモチジンの約 70% は未変化体で尿中に排泄され、腎不全患者のファモチジンの消失半減期は、正常な腎機能を有する被験者と比較して約 7–10 倍延長する [23]。さらに Lin らは、長期治療中の重度腎不全患者に投与間隔の延長または 1 日投与量を減量すると、ファモチジンの蓄積や有害事象を回避することも報告した [21]。本研究では、ファモチジンが投与された患者に

せん妄の発症における腎障害の関与が観察されなかったが、ファモチジンの添付文書を始めとして様々報告されているように、腎障害患者にファモチジンを使用する場合、慎重な用量調整が必要である。

クリニカルパスがファモチジン（H₂RA）からオメプラゾール（PPI）に変更された後、せん妄発症率に関する調査を行い、先行研究の結果と比較した。H₂RA および PPI 群の患者の間で、せん妄の術前、術中、および術後の因子に違いはなかった（Table 1, 2）。H₂RA 群の患者と比較して、PPI 群のせん妄患者の割合は有意に低かった（90% vs 27.3%; $P < 0.01$ ）。両群の J-NCS スコアは手術前日までほぼ同等であったが、PPI 群の術後 J-NCS スコアは H₂RA 群よりも一貫して高く、手術当日と術後 2 日目で有意差をみとめた（Fig. 3）。手術当日の J-NCS スコアには、手術自体の影響が含まれている可能性がある。本研究では、肝臓切除術の手術時間は約 5 時間、麻酔時間は約 7 時間であり（Table 2）、その後抗潰瘍薬が投与され、投与約 2 時間後の午後 10 時に J-NCS スコアが評価された。午後 10 時でも、肝臓切除された患者の間で、麻酔から覚醒する程度、または麻酔の深さにばらつきがあり、手術当日の J-NCS スコアの変動を引き起こしていた。H₂RA 群の 5 名の患者は、中程度から重度の混乱・錯乱状態である J-NCS スコア 19 点以下を記録した。このうち、4 名の患者にハロペリドール注が投与された。一方、PPI 群では、J-NCS スコア 19 点以下の患者およびハロペリドール注が投与された患者はいなかった。このことから、H₂RA 群に比較し PPI 群では群全体においても J-NCS スコアは高く、せん妄を発症してもより軽症であることが示唆された。

痛みはせん妄を引き起こす危険因子の 1 つである[17]。本研究では、術後疼痛軽減を目的にすべての患者にフェンタニル注が投与された。さらに、患者が痛みを訴えている場合、患者のバイタルサインに基づいてフルルビプロフェンアキシチルまたはアセトアミノフェンが追加投与された。H₂RA 群（10 名）では、5 名の患者がフルルビプロフェンアキシチルを投与され、1 名の患者がアセトアミノフェンとフルルビプロフェンを投与された。PPI 群（11 名）では、8 名の患者がフルルビプロフェンアキシチルを投与され、1 名の患者がアセトアミノフェンを投与された。患者が J-NCS スコアの最低値を示した後にこれらの鎮痛剤が追加投与された。すなわち術後せん妄を発症した患者は、せん妄の発症後に鎮痛薬が投与されたため、本研究でのせん妄の発症率に鎮痛剤は影響しなかった。

現在、我が国では高齢化が進み、内閣府の報告では 2016 年 10 月現在 65 歳以上の人口割合は 27.3%であり、約 4 人に 1 人は高齢者という状況である。そのため、手術患者

に占める高齢者の割合も必然的に増加していると考えられる。せん妄は高齢者に多いとされており、65 歳以上から急激にせん妄のリスクが上昇し、1 歳年齢が上がるごとにせん妄の頻度が 2%高くなると報告されている[19]。本研究では、H₂RA および PPI 群の患者の年齢に有意差はなかった (Table 1)。H₂RA 群では、年齢 (67~87 歳) および腎機能 (CL_{cr} >45.9 mL/min) に関係なく、10 名中 9 名の患者が術後せん妄を発症した。PPI 群 (65~80 歳) では、11 名中 3 名の患者 (PPI 群で 2 番目に若い患者 (66 歳) 2 名と最も高齢の患者 (80 歳)) が術後せん妄を発症した。肝臓切除術後のせん妄の発症に対する患者の年齢の影響を考慮するには、より大きなサイズの患者データを使用した研究が必要である。

第四節 小括

本章における検討により以下の知見が得られた。

- 1) 肝臓切除術後の消化管出血の予防として、H₂RA から PPI に変更すると、術後せん妄の発症率が低下した。
- 2) PPI 使用患者では、せん妄の治療に抗精神病薬が投与された患者はなく、H₂RA に比較し、せん妄の重症度は軽度であった。
- 3) H₂RA 群と PPI 群との間で入院期間の長さに差は認められなかった。
- 4) 高齢化に伴い術後せん妄がさらに増加することが予想され、術後せん妄の対策の重要性はさらに高まると考えられる。

第二章

酸化マグネシウムと酸分泌抑制薬の相互作用に関する研究

酸化マグネシウム (MgO) は、浸透圧性下剤として広く使用される。経口投与された MgO は、胃で $\text{MgO} + 2\text{HCl} \rightarrow \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$ 、続いて腸管で $\text{MgCl}_2 + 2\text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{Mg}(\text{HCO}_3)_2 + 2\text{NaCl}$ という化学反応を受ける。この $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ が腸管内の浸透圧を高めて腸内に水分を引き寄せ、腸内容物を軟化させるとともに腸内容物が膨張し、腸管に刺激を与えて排便を促す[24]。そのため H_2RA や、 PPI を服用すると胃酸分泌が抑制され胃内での MgCl_2 生成が進まず、結果として作用本体の $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ の生成が欠乏し、 MgO の緩下作用が減弱することが予想される。しかし添付文書にこれらの薬剤の相互作用に関する記載はなく、臨床における相互作用の報告もない。実際の臨床現場においては、下部消化管の手術後やがん患者のオピオイド使用時など MgO と H_2RA や PPI が併用されることは少なくない。本研究では、 MgO と H_2RA 、および PPI との相互作用の有無を調べる目的で、下部消化管の手術後に MgO が処方された患者を対象として、 H_2RA ・ PPI 併用の有無により排便コントロールに要した MgO の投与量に差が認められるかどうかを後方視的に調査した。また、胃全摘出術が施行され胃酸が分泌されない患者の MgO 投与量も同様に調査した。さらに、胃酸分泌状態と考えられる pH 1.2、および胃酸分泌抑制状態と考えられる pH 4.5 における MgO の溶解度を *in vitro* で測定した。

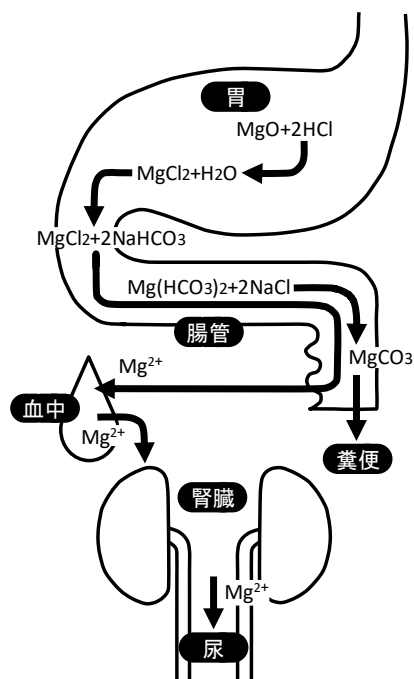


Fig. 5. 酸化マグネシウムの体内動態
酸化マグネシウム錠 250mg 「ヨシダ」
インタビューフォームより引用

第一節 患者背景

下部消化管術後の患者 108 名のうち、MgO 単独群は 67 名（62.0%）、H₂RA 併用群は 14 名（13.0%）、PPI 併用群は 27 名（25.0%）であった。各群において年齢・性別に差は認められなかった（Table 4）。

Table 4. Summary of patient backgrounds

Treatments	MgO alone	MgO + H ₂ RA	MgO + PPI
Gender (male/female)	33 /34	8 /6	13 /14
Age	69.5 ± 13.2	73.4 ± 8.6	74.0 ± 9.0

H₂RA : Histamine H₂-receptor antagonist, PPI : Proton-pump inhibitor

第二節 MgO による排便コントロール

Fig. 6 に排便コントロールに要した MgO の 1 日投与量を示す。MgO 単独群では 1018.7 ± 219.0 mg/日、H₂RA 併用群では 1285.7 ± 256.8 mg/日、PPI 併用群では 1271.1 ± 421.4 mg/日であり、単独群に比較し併用群で MgO 投与量が有意に多くなっていた ($P < 0.01$)。また、胃全摘群では 1312.5 ± 375.0 mg/日であり、H₂RA 併用群・PPI 併用群と同様に単独群に比較し有意に多くなっていた ($P < 0.05$)。一方、H₂RA 併用群、PPI 併用群、胃全摘群の間には投与量に有意差は認められなかった。

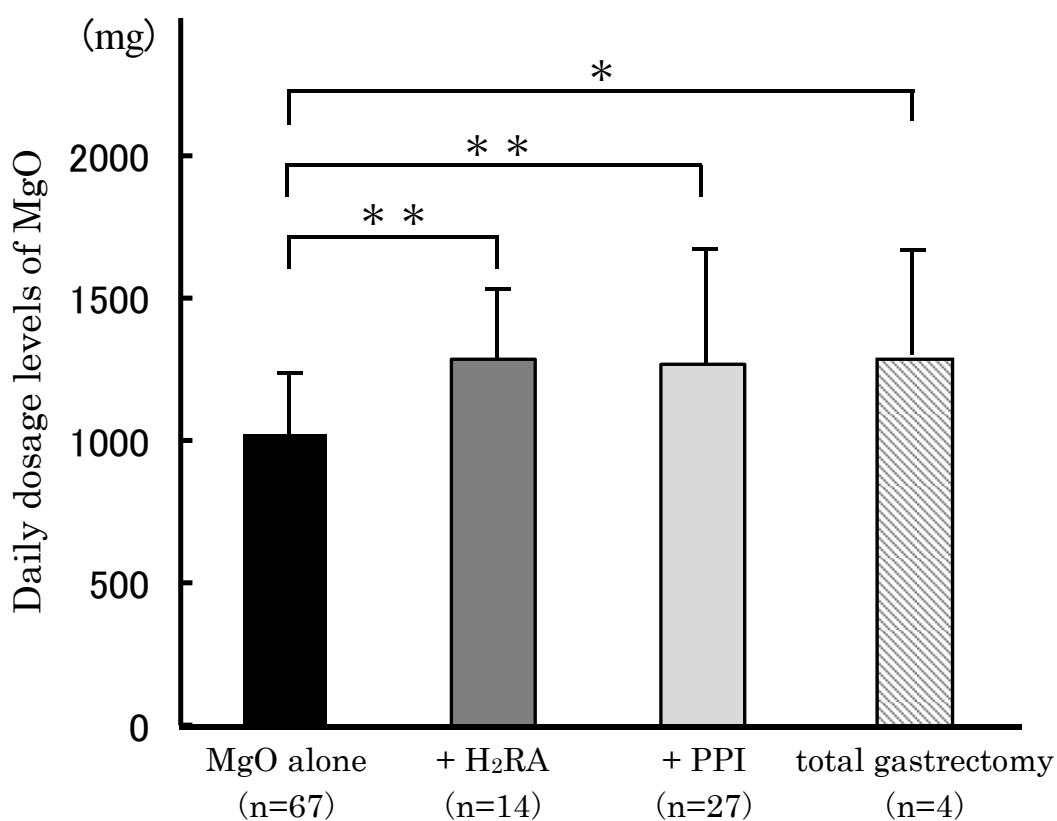


Fig. 6. Daily dosage levels of MgO in the MgO monotherapy group, the combination groups of Histamine H₂-receptor antagonist (H₂RA) and Proton-pump inhibitor (PPI), and total gastrectomy group.

Each value represents the mean \pm SD.

** $P < 0.01$, MgO monotherapy group vs H₂RA therapy or PPI therapy group.

* $P < 0.05$, MgO monotherapy group vs total gastrectomy group.

また、下部消化管手術後に MgO を 1 日 1000 mg から開始された患者 87 名において、同量で排便コントロールができた場合を排便コントロール良好、MgO が増量された場合または 1 週間に 2 回以上他の下剤が併用された場合をコントロール不良として排便コントロールを評価した。H₂RA 併用群と PPI 併用群は、MgO 単独群と比較して、排便コントロールが良好な患者の割合が有意に低かった (vs H₂RA : $P < 0.05$ 、vs PPI : $P < 0.01$) (Fig. 7)。

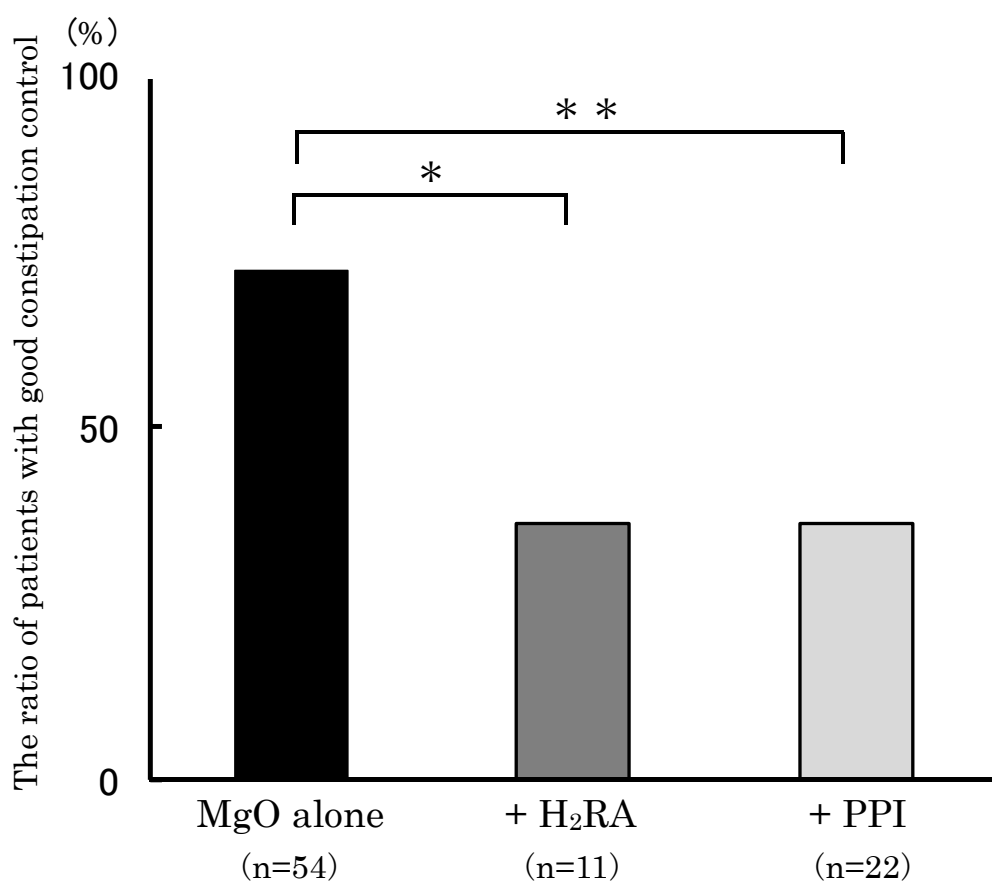


Fig. 7. The ratio of patients with good defecation control in the MgO monotherapy group and the combination groups of Histamine H₂-receptor antagonist (H₂RA) and Proton-pump inhibitor (PPI).

* $P < 0.05$, MgO monotherapy group vs H₂RA therapy group.

** $P < 0.01$, MgO monotherapy group vs PPI therapy group.

第三節 MgO の溶解度に及ぼす pH の影響

pH 1.2（胃酸分泌モデル）および pH 4.5（胃酸分泌抑制モデル）における MgO の溶解度を Fig. 8 に示す。pH 1.2 における Mg の溶解濃度は 54.5 ± 2.6 mg/dL に対し、pH 4.5 における Mg 溶解濃度は 1.27 ± 0.15 mg/dL であり、胃酸分泌抑制モデルである pH 4.5 では、Mg の溶解度が約 40 分 1 に減少した。

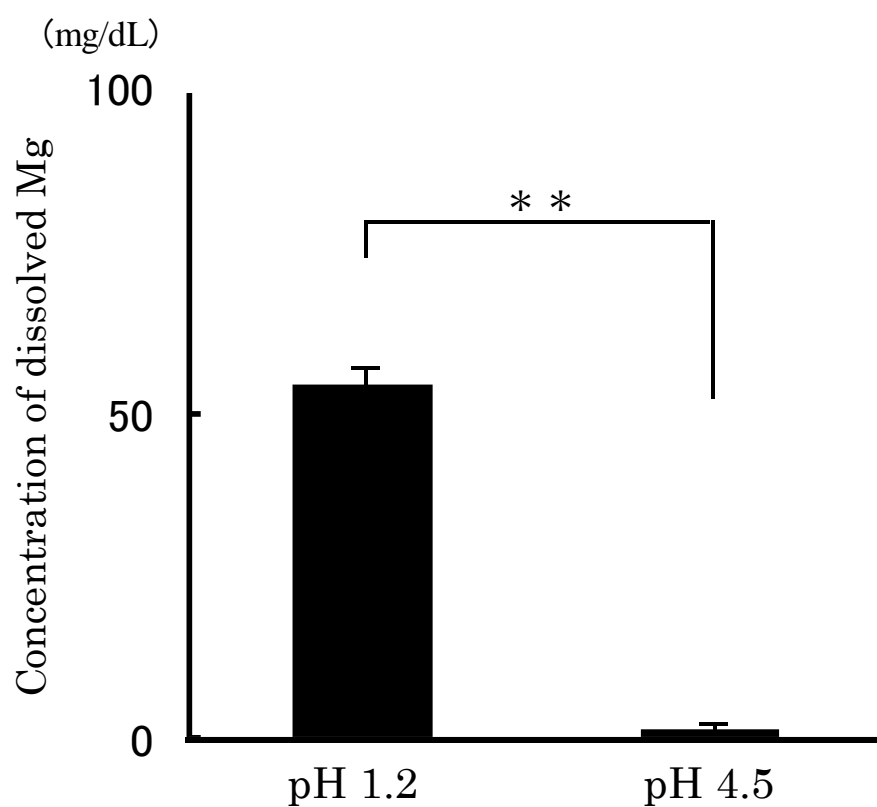


Fig. 8. Concentration of dissolved Mg at pH 1.2 and pH 4.5.

Each value represents the mean \pm SD.

** $P < 0.01$, pH 1.2 vs pH 4.5

第四節 考察

MgO はがん患者や下部消化管手術後の排便コントロールを目的に頻用されている。前者ではオピオイドによる便秘対策と NSAIDs やステロイドによる潰瘍予防に、後者では手術後の排便コントロールとストレス性潰瘍予防のため、MgO と H₂RA や PPI が同時に処方されることは少なくない。しかし、H₂RA や PPI の服用により胃酸分泌が抑制された状態では、MgO が溶解せず、第一段階の MgCl₂ が生成されないため、その後の反応が進まず緩下作用は減弱するものと考えられた。MgO と酸分泌抑制薬との相互作用は添付文書に記載はなく、また実臨床での報告もない。そこで本研究では実際の臨床において、H₂RA や PPI の併用により MgO の緩下作用に差を認めるか否かを臨床効果および *in vitro* 実験で検証した。

下部消化管術後に MgO が処方された患者において、H₂RA や PPI を併用することで排便コントロールに要した MgO の投与量は、MgO 単独患者に比較し有意に多くなっていた。また、胃酸が分泌されない胃全摘患者においても同様の結果が得られた。さらに H₂RA や PPI を併用することにより、MgO の増量や他の下剤が追加となるなど排便コントロールは不良となっていた。これらの結果は胃酸分泌量が低下した、あるいは胃酸が分泌されない患者において、MgO の緩下作用が減弱することを示すものである。

H₂RA と PPI による胃内 pH 上昇の影響を回避する最も一般的な方法は、服用時間をずらすことである。胃内 pH モニタリング法による測定値は、生理的な胃酸分泌動態を反映すると考えられ、疾患との関連、薬剤の効果が検討されている[25,26]。胃酸分泌抑制薬の効果を評価する指標とされている[27,28] 胃内 pH 4 以上の時間の割合 (pH 4 holding time) は PPI では概ね 50%を超え[29-31]、H₂RA では 30~40%という報告がある[29,32,33]。H₂RA に比較し PPI では作用の持続性が高く、投与間隔をあけても十分な回避は困難と考えられ、さらに H₂RA の 1 日 1 回投与と 2 回投与では作用持続時間が異なるため、MgO の投与量に差があると予想された。しかし今回の調査において、H₂RA 併用群と PPI 併用群では MgO の投与量に差は認められず (Fig. 6)、排便コントロール良好患者の割合にも差は認められなかった (Fig. 7)。またデータを示していないが、H₂RA の 1 回投与と 2 回投与においても MgO の投与量に差は認められなかった。

上記の臨床効果を踏まえ、*in vitro* での検証を行った。胃酸が分泌された状態のモデル (pH 1.2 の溶液) と H₂RA や PPI 服用により胃酸分泌が抑制された状態のモデル (pH 4.5 の溶液) における MgO の溶解度を測定したところ、pH 1.2 においては MgO が完全

に溶解したのに対し、pH 4.5 において MgO はほとんど溶解しなかった (Fig. 8)。MgO は溶解して初めて酸と反応して MgCl_2 となり、その後の反応を経て薬効を示すことから、pH 4.5 において MgO の溶解度が極度に低下するということは、 H_2RA や PPI 併用群において、消化管における $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ の生成量が少なく、排便コントロールが不良になることを裏付けるものである。

第五節 小括

本章における検討により以下の知見が得られた。

- 1) 下部消化管術後に MgO が処方された患者において、 H_2RA や PPI を併用すると排便コントロールに要した MgO の投与量が、 MgO 単独患者に比較し有意に多くなっていた。
- 2) H_2RA や PPI を併用することにより、 MgO の増量や他の下剤が追加となるなど排便コントロールは不良となっていた。
- 3) pH 4.5 の溶液における MgO の溶解度の低下は、 H_2RA や PPI 併用時の消化管での $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ の生成量の減少、排便コントロール不良を裏付けるものである。

H_2RA や PPI を服用している患者において、 MgO による排便コントロールが不良の場合には、 H_2RA や PPI により MgO の緩下作用が減弱している可能性を考慮し、他の作用の異なる緩下剤の併用を検討する必要があると考えられる。

第三章

エピルビシンとホスアプレピタント併用による注入部位反応の発現機序に関する研究

乳がん治療で広く行われる FEC 療法（フルオロウラシル/エピルビシン/シクロホスファミド）や EC（エピルビシン/シクロホスファミド）療法はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬のエピルビシン(EPI)を含む化学療法であり、副作用予防の制吐薬として選択的ニューロキニン 1 受容体拮抗薬のアプレピタント(AP)またはホスアプレピタント（FAP）を使用することが American Society of Clinical Oncology（ASCO）[34]や Multinational Association of Supportive Care in Cancer（MASCC）/ European Society for Medical Oncology（ESMO）[35]、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）[36]が作成しているガイドラインで推奨されている。中国労災病院においてもガイドラインに準拠し、FEC 療法や EC 療法を施行する際、入院では AP を経口投与し、利便性とアドヒアランスの向上を目的に外来では FAP を末梢静脈より投与したところ、8 名中 5 名に血管痛、血管炎をみとめ、そのうち 2 名に grade2 の注入部位反応（疼痛・静脈炎）が発現し（Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）ver. 4.0）、1 名は化学療法が変更となった。FAP およびアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬とも注入部位の有害事象を引き起こすことが報告されているが[37-42]、AP から FAP へ切り替えた後、血管痛・静脈炎の頻度が上昇したため、FAP と EPI 間の相互作用が疑われた。実際、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬と FAP 併用による血管痛や静脈炎の報告はあるが[43-45]、その機序については解明されていない。静脈炎は生命を脅かす重篤な有害反応ではないが、患者の QOL の低下や、症状によっては治療の中断を余儀なくされることがあり、結果として患者にとって大きな不利益となる。本研究では、FAP とアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の相互作用の機序を解明し、相互作用回避の方法を確立することを目的として、ラットを用い FAP 投与の有無および投与方法の違いによる EPI 血中濃度および血管内分布を比較した。

第一節 症例

8名の乳がん患者にFEC療法またはEC療法が開始された。1コース目は入院で施行され、1日目にAP 125mg経口投与、さらに2日間AP 80mgが投与された。2コース目からは外来化学療法に移行された。2コース目開始前に注入部位反応をみとめた患者はいなかった。外来ではEPI投与前にFAP 150mgが静脈内投与された。3コース終了後8名中5名の患者に血管痛、血管炎がみられ、そのうち2名にgrade2の注入部位反応が発現した（症例1および症例2）。

症例1：女性の乳がん患者（45歳、体重59.8 kg）にFEC療法が開始された。3コース施行後に血管痛が出現したが、4コース目の治療はスケジュール通り施行された。その後、注入部位（手首の内側）にgrade2の疼痛・硬結が出現した（Fig. 9）。

症例2：女性の乳がん患者（74歳、体重55.5 kg）にFEC療法が開始された。2コース施行後、注入部位（手の甲）に疼痛、腫脹、硬結が出現した。3コース目終了後、注入部位に静脈炎（grade2）（Fig. 9）が現れ、FEC療法は中止され、化学療法が変更（トラスツズマブ/ドセタキセル）となった。

臨床において経口APから静脈FAPに切り替えた後、血管痛や静脈炎などの有害事象の発生頻度が上昇し、FAPとEPIによる相互作用が示唆された。

Case#1



Case#2



Fig. 9. Induction of grade-2 infusion-site adverse events in breast cancer chemotherapy with the FEC regimen together with intravenous FAP infusion.

Case #1: Grade 2 induration at the EPI infusion site inside the wrist observed after the 4th course of FEC chemotherapy.

Case #2: Grade 2 phlebitis at the EPI infusion site on the back of the hand observed after the 3rd course of FEC chemotherapy.

第二節 ラットにおける EPI の血管組織分布

5 分間の定速 EPI 注入投与 30 分後と 24 時間後に、FAP-S 群、FAP-D 群、および AP 群間で血漿および血管組織の EPI の濃度を比較した。3 群間で 30 分後の血漿 EPI 濃度に有意差はなく、EPI 投与後 24 時間では血漿から EPI は検出されなかった (Table 5)。EPI 投与後 30 分および 24 時間の EPI 注入部位の血管組織における EPI の濃度は、FAP-S 群 > FAP-D 群 > AP 群の順であった (Fig. 10A, B)。血漿からの EPI の消失に関係なく、24 時間後の EPI の血管組織濃度は各群で 30 分後の濃度とほぼ同じであった。これは、EPI が血管組織に蓄積する可能性があることを示している。24 時間後の FAP-S 群と AP 群間の血管組織 EPI 濃度に有意差が認められた ($P < 0.05$)。EPI の注入部位血管組織は、3 群すべてにおいて、反対側の部位 (非注入部位) の血管組織よりも高い EPI 濃度を示した。30 分後および 24 時間後とも FAP-S 群の EPI 注入部位血管組織は、FAP-D 群、AP 群の注入部位血管組織、および 3 群すべての非注入部位の血管組織と比較して、EPI の最高濃度を示した (Fig. 10)。

Table 5. Concentrations of EPI in plasma following intravenous infusion of FAP or oral AP in rats.

Sample (sampling time)	FAP-S group	FAP-D group	AP group
	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)
Plasma (30 min)	9.10 ± 2.40	10.8 ± 2.88	6.47 ± 3.06
Plasma (24 h)	ND	ND	ND

FAP-S Group: FAP and EPI were infused from the same site on the jugular vein.

FAP-D Group: FAP and EPI were infused from different jugular vein, respectively.

AP Group: AP was administered orally and EPI was infused from the jugular vein.

ND: not detected. Each value represents the mean ± SD. (n = 4).

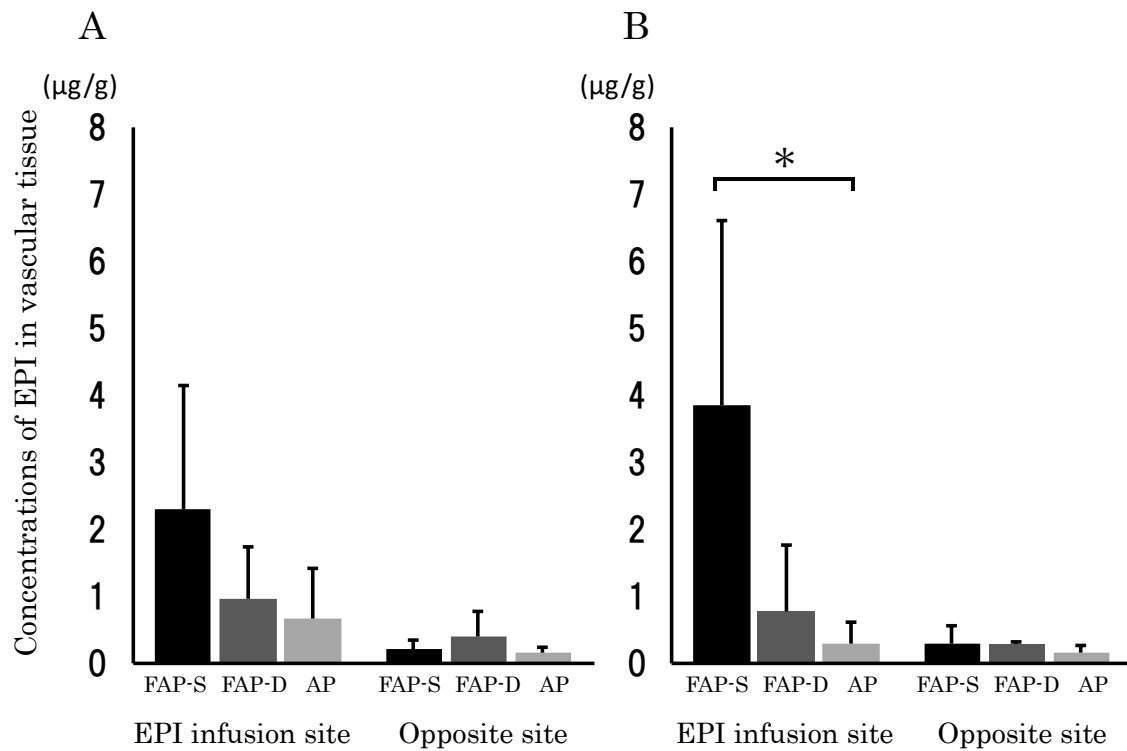


Fig. 10. Concentrations of EPI in vascular tissue at the infusion site at 30 min (A) and 24 h (B) after a 5 min-EPI constant rate infusion in rats.

FAP-S Group: FAP and then EPI were infused from the same site on the left jugular vein.

FAP-D Group: FAP and then EPI were infused from the right and left jugular vein, respectively.

AP Group: AP was administered orally and then EPI was infused from the left jugular vein.

Opposite site, the right jugular vein.

Each value represents the mean \pm SD (n = 4).

* $P < 0.05$, FAP-S group vs AP group.

第三節 ラットの血管組織の組織学的検査

EPI 投与 24 時間後、注入部位の血管組織を顕微鏡により組織学的に観察した。FAP-S 群の EPI 注入部位の血管は、好中球の浸潤、血管壁の壊死を示し、壊死は EPI 注入部位頸静脈の周辺組織に広がっていた (Fig. 11A, B)。FAP-D 群は、EPI 注入部位で血管内皮細胞の腫大を示したが、壊死も炎症も観察されなかった (Fig. 11C)。FAP-D 群の FAP の注入部位は、血管組織に有意な組織学的変化を示さなかった (Fig. 11D)。また AP 群は EPI 注入部位の血管組織に有意な変化を示さなかった (Fig. 11E)。すなわち、注入部位の組織学的損傷の大きさは、FAP-S 群の EPI 注入部位 >> FAP-D 群の EPI 注入部位 >> AP 群の EPI 注入部位および FAP-D 群の FAP 注入部位 (損傷なし) であった。

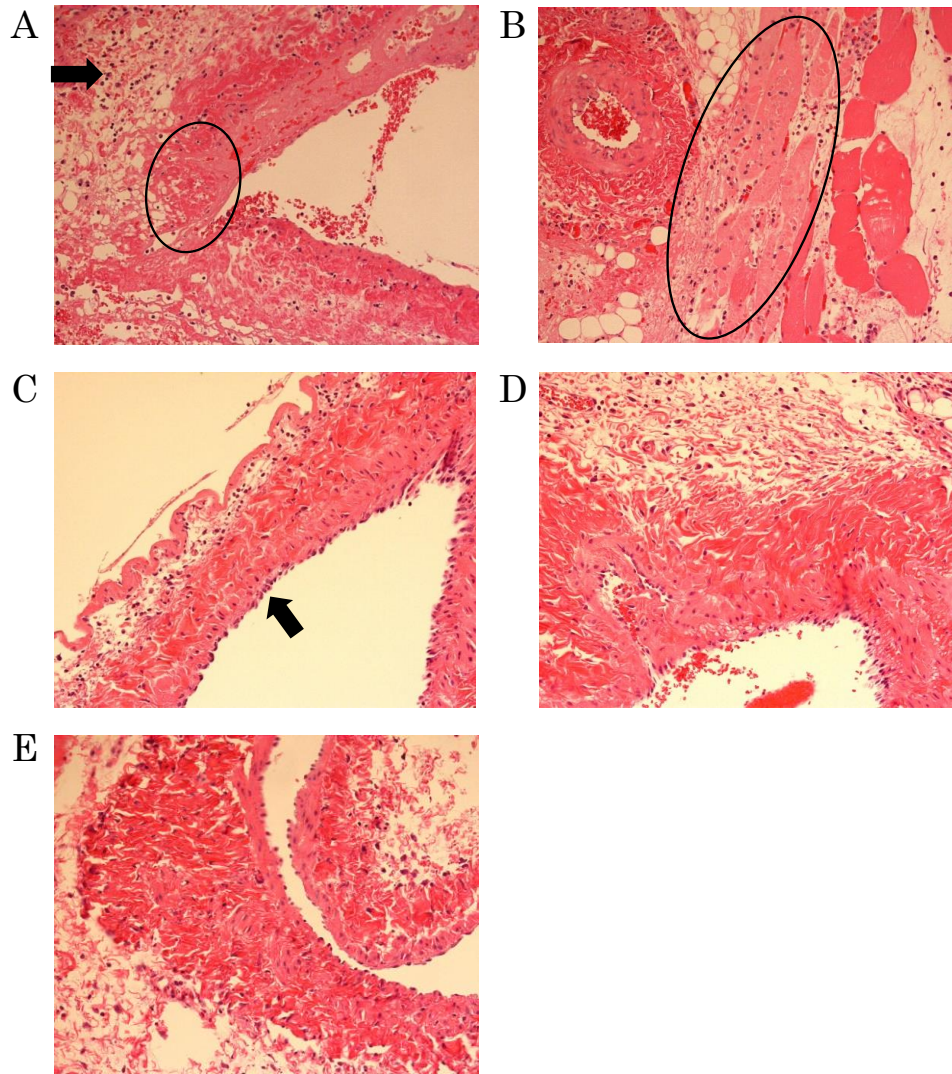


Fig. 11. Histological observation of vascular tissue at the infusion site at 24 h after 5 min- EPI infusion in rats.

- A: Vascular tissue at the EPI infusion site of the FAP-S group. Arrow shows the infiltration of neutrophils and the circle represents the vascular tissue necrosis.
- B: Necrosis in tissue surrounding the EPI infusion site of the FAP-S group. The circle represents the vascular tissue necrosis.
- C: Swelling of vascular endothelial cells at the EPI infusion site of the FAP-D group. Arrow shows the swelling.
- D: Neither necrosis nor inflammation was observed in the vascular tissue at the FAP infusion site of the FAP-D group.
- E: Neither necrosis nor inflammation was observed in the vascular tissue at the EPI infusion site of the AP group.

第四節 考察

乳がんは、乳房外の周辺組織へ広がった浸潤がんの場合、発見された時には、がん細胞が既に血液やリンパ管を通して体の他の部分に拡がっていることがある。この微小転移は画像検査で見つけにくく、手術で摘出することは困難であり、浸潤がんに対する治療を目指した治療では、手術でがんを取り除くだけでなく、微小転移を根絶させ、再発を抑えることを目的に行う薬物療法が必要となる。乳がんでは同じ内容の化学療法を手術前に行った場合と手術後に行った場合を比較したところ、生存率や再発率に違いはなく、抗がん剤治療は術前・術後のどちらのタイミングで行っても効果が同等であることが証明されている[46]。しかし、術後の化学療法の場合、リンパ節郭清やセンチネルリンパ節生検を行った患者では、リンパ浮腫を起こす可能性があり、患側から静脈内投与を避ける必要がある。

がん化学療法における悪心・嘔吐は患者の QOL 低下を招き、治療継続の可否に大きな影響を及ぼす。そのため、ASCO や MASCC/ESMO、NCCN において抗悪性腫瘍薬の催吐リスクに応じた制吐療法ガイドラインを作成している[34-36]。乳がん治療で広く行われる FEC 療法や EC 療法はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の EPI を含むレジメンであり、いずれのガイドラインにおいても高度催吐リスクとして、AP または FAP、デキサメタゾン・5-HT₃ 受容体拮抗薬を使用することが推奨されている。しかし、がん化学療法でアントラサイクリンレジメンに制吐薬として FAP を使用した場合、AP を使用した場合に比べて注入部位反応のリスクが高いという報告がある[47,48]。一方、同じ高度催吐リスクのシスプラチンベースのレジメンに FAP を併用した場合、注入部位の有害事象の発生率は低いと報告されており、FAP とドキソルビシンや EPI などのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬との相互作用の関与が示唆されている[48]。

中国労災病院で FEC 療法を受けた 2 名の乳がん患者で、FAP の静脈内投与に続き、連続して 3 種の抗悪性腫瘍薬（EPI、シクロホスファミド、およびフルオロウラシル）を投与した後、血管痛に加えて grade 2 の硬結および grade 2 の静脈炎などの注入部位有害事象が発生した（Fig. 9）。また、Lead らの報告ではドキソルビシン/シクロホスファミド(AC)療法を受けた 98 名の乳がん患者における FAP 注入部位の有害事象は、注入部位の痛み（n = 26）、紅斑（n = 22）、腫脹（n = 12）、表在性血栓症（n = 8）、注入部位のじんま疹（n = 5）、および静脈炎/血栓性静脈炎（n = 5）であり、26 名の患者に複数の注入部位有害事象が発生した[44]。しかし、注入部位における FAP とアント

ラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の相互作用の機序は明らかにされていない。FAP の希釈濃度を 150 mg/150 mL から 150 mg/250 mL に変更し、30 分かけて注入すると、注射部位の反応が 28.7%から 5.74%に大幅に減少したと報告されている[42]。FAP 単独または EPI 単独によるこのような反応は、本研究において組織学的には観察されなかったが (Fig. 11D,E)、注入速度低下に関する上記の報告[42]は、血液 (または血漿) 循環から注入部位の血管組織への抗悪性腫瘍薬の分布が、注入部位の有害事象に関与する可能性があることを示唆している。

細胞毒性を有する EPI は、ラットとヒトで大きな分布容積を持ち、さまざまな組織に分布することが知られている[49-51]。EPI とは対照的に、注入部位の有害事象の発生率が低いシスプラチンは、体重の約 20%の比較的小さな分布容積を持ち、これは体内の細胞内液を含まない血漿および細胞間液の体積に相当する[52]。したがって、本研究ではラットを用い、注入部位血管組織への EPI 分布の観点から、FAP および EPI を用いたがん化学療法における注入部位有害事象の誘発メカニズムを調べた。血管組織分布 (Fig. 10) および組織学的分析 (Fig. 11) に使用された静脈内 EPI (1 mg/kg または 2 mg/kg) の用量は、それぞれ臨床で使用される FEC 療法 (約 3 mg/kg) よりも低用量であった。本研究で実施された EPI の注入時間 (5 分間) は、臨床での投与時間 (5-10 分間) に近かった。一方、本動物実験で行った FAP の注入速度 (10 分間) は、臨床のがん化学療法で行う注入速度 (30 分間以上) に比べ、速いものとなっている。注入部位における血中薬物濃度は、解剖学的に異なる部位の生理学的血流速度によっても変動するものであり、動物実験と臨床との間で、注入部位における血中薬物濃度を適切に調整することは容易ではない。投与部位周辺の血管組織中薬物分布に及ぼす種々の薬物注入速度の影響を精査することにより、臨床における薬物注入速度の重要性が明らかになると考えられる。

FAP-S 群では、FAP と EPI が頸静脈の同じ位置から静脈内投与された。FAP-D 群では、FAP と EPI は異なる頸静脈から静脈内投与され、AP 群では、AP は経口投与され、EPI は頸静脈に静脈内投与された。FAP-S 群の EPI 注入部位は、FAP-D 群、AP 群の EPI 注入部位、および各群の反対側の非注入部位よりも、EPI 注入後 30 分および 24 時間で血管組織の EPI 濃度が高くなっており (Fig. 10)、これは FAP が EPI の血管分布を増強する成分を含むことを示唆している。さらに、FAP-S 群のみが、EPI 注入部位の血管組織で炎症や壊死を起こし、壊死が周辺組織に広がっていた (Fig. 11A, B)。一方、FAP 単独および EPI 単独が注入部位反応を引き起こすことが報告されているに

もかわらず[37-42]、本研究の FAP-D 群および AP 群では血管組織でのそのような炎症は観察されなかった (Fig. 11D, E)。臨床では、経口 AP から静脈内 FAP 投与に切り替えた後、患者の血管痛の訴えが認められた。これらのことから、EPI の血管組織濃度が高くなると、注入部位で炎症および壊死を引き起こすと考えられ、この血管組織への EPI 分布の増加は、静脈内 FAP の併用により誘発されたと考えられた (Fig. 10)。24 時間での血漿からの消失 (Table 5) に関係なく、長期間にわたる EPI の組織蓄積に関して (Fig. 10 に示すように 24 時間以上)、他の弱塩基性薬物と同様に $pK_a = 7.77$ の弱塩基性薬物である EPI の組織への蓄積に影響を及ぼす因子の存在が疑われている[53]。FAP の存在下および非存在下での EPI の組織分布メカニズムに関するさらなる研究が必要と思われる。

FAP 製剤のプロイメント®注 150 mg には、FAP 150 mg、エデト酸ナトリウム水和物 5.7 mg、ポリソルベート 80 78.8 mg などが添加剤として含まれており、生理食塩水 100~150 mL を加えて溶解する[54]。最近、合成非イオン性界面活性剤であるポリソルベート 80 が治療に起因する有害事象に関連していることを考慮して、ポリソルベート 80 を含まないアプレピタント IV 製剤 (HTX-019) が開発された。HTX-019 は、市販の FAP 製剤 (プロイメント®注) と生物学的同等性を示し、ポリソルベート 80 関連の全身性過敏症および注入部位反応のリスクが低い[55-57]。たとえば、HTX-019 ($n = 99$) とプロイメント®注 ($n = 100$) によって引き起こされた注入部位痛の発生率は、それぞれ 1%と 9%であった[55]。本研究では、血管組織の EPI 濃度は比較的低く、FAP (プロイメント®注) と異なる頸静脈から EPI を注入した場合、血管組織に重大な組織学的損傷は観察されなかった。これらの結果は、FAP (プロイメント®注) と EPI が血管の同じ位置 (FAP-S 群) から注入された場合の EPI の血管組織分布や注入部位反応の上昇におけるポリソルベート 80 の寄与を示唆している。FAP 濃度が FAP-S 群の EPI 注入部位と同じである FAP-D 群の EPI 注入部位と反対側の頸静脈において、EPI の血管組織分布に対する FAP の増強傾向が認められた。投与 30 分後の EPI の平均血管組織濃度は、FAP-D > FAP-S > 経口 AP の順であったが、3 群間で有意差はみとめられなかった (Fig. 10A)。血管組織における EPI の組織分布に対する FAP の増強メカニズムを含んだ EPI 注入部位有害事象の誘発メカニズムを明らかにするために、さらなる研究が必要である。

第五節 小括

本章における検討により以下の知見が得られた。

- 1) FAP と同じ部位から EPI を注入した場合、投与部位の血管組織における EPI 濃度が高値となり、炎症や壊死などの重篤な有害事象を引き起こすことが観察された。
- 2) FAP と EPI を異なる静脈から投与した場合、EPI の血管組織濃度が低下し、EPI 注入部位での炎症および壊死の発症を防止した。
- 3) FAP と EPI の併用による注入部位反応の発現は、EPI の血管内蓄積の増大であることが示唆された。

乳がん術後における薬物の静脈内投与は、リンパ節郭清やセンチネルリンパ節生検を行った患者では、リンパ浮腫を起こす可能性があり、患側の上腕からの静脈内投与を避ける必要がある。そのため FAP と EPI の相互作用を回避するには、経口 AP と EPI の静脈内投与、または術前化学療法のみ FAP が投与される静脈とは反対側の上腕の静脈からの EPI 投与が望ましいと考えられる。

結論

安全かつ効果的な薬物治療を行うためには、副作用を未然に防ぎ、相互作用の機序を解明し、回避に努めることが重要である。しかし、臨床現場においては添付文書に記載されていない副作用や相互作用に遭遇する。そのため、薬物動態学や薬力学などの知識をもつ薬剤師が適切に判断し、患者個別の薬物療法を支援することが求められる。本研究では、副作用を疑い薬剤を変更した結果を検証、相互作用による効果減弱・有害事象の増強に関して検討し、以下の知見を得た。

- 1) H_2RA の代わりに PPI を使用すると、肝臓切除術を受けた患者の術後せん妄の発症率と重症度が低下した。
- 2) MgO と酸分泌抑制薬 (H_2RA や PPI) を併用すると MgO が溶解せず、結果 $Mg(HCO_3)_2$ の生成量が減少し、 MgO の緩下作用が減弱する。
- 3) FAP と EPI を併用すると、投与部位の EPI の血管組織内分布が上昇して血管内皮を障害し、静脈炎を含む注入部位反応が惹起される。

実験の部

第一章の実験

1. 対象患者

緊急手術を除く 65 歳以上の開腹による肝臓切除術を施行された患者を対象として、クリニカルパス変更前の 2016 年 2 月から 7 月に施行された患者を H₂RA 群、変更後の 2017 年 9 月から 2018 年 3 月に施行された患者を PPI 群とした。

2. 調査方法

患者背景、せん妄発症の有無、せん妄の重症度を比較した。患者背景の調査項目は、これまでに報告されている以下の項目を発生因子[58]とし、H₂RA 群と PPI 群との比較を行った。なお、変更前のクリニカルパスは、ファモチジン注を手術日に 20 mg、1 回投与、術後 1 日目から 3 日目まで 20 mg を 1 日 2 回投与するスケジュールであったが、変更後はファモチジン注をオメプラゾール注 20 mg とした。

1) 術前因子

年齢、性別、体重、既往歴（高血圧、糖尿病、脳血管障害、呼吸器疾患、アルコール多飲）の有無、電解質異常の有無、低アルブミン血症の有無。

電解質異常は、血清 Na 値 < 130 mEq/L または > 150 mEq/L、もしくは血清 K < 3.0 mEq/L または > 6.0 mEq/L と定義した。低アルブミン血症は血清アルブミン値 < 3.5 g/dL と定義した。

2) 術中・術後因子

手術時間、出血量、硬膜外麻酔の有無。

また、上記に加えて肝予備能として肝障害度、麻酔時間、ドレーンの数、点滴ラインの数、術前のベンゾジアゼピン系睡眠薬使用の有無を比較した。

せん妄の評価方法として日本語版 NEECHAM 混乱/錯乱状態スケール (J-NCS) [14] を用い、手術前日からせん妄の発症頻度が高いとされる術後 3 日目までの 5 日間評価し、24 点以下をせん妄発症状態と定義した (Table 6)。なお、ICU 入室はせん妄のリスクとなりうるため、術後 ICU に入室した患者は除外した。

Table 6. Each Component and Score Allotment of Japanese version of the NEECHAM Confusion Scale.

Subscale 1	Recognition-information processing (14 points)
• Attention	: Attention – Alertness – Responsiveness (0 – 4 points)
• Command	: Recognition – Interpretation – Action (0 – 5 points)
• Orientation	: Orientation – Short-term memory – Thought/Speech content (0 – 5 points)
Subscale 2	Behavior (10 points)
• Appearance	(0 – 2 points)
• Motor	(0 – 4 points)
• Verbal	(0 – 4 points)
Subscale 3	Physiologic control (6 points)
• Vital function stability	(0 – 2 points)
• Oxygen saturation stability	(0 – 2 points)
• Urinary continence control	(0 – 2 points)
Total score	(0 – 30 points)
• 0 – 19 points	: Moderate to severe confusion
• 20 – 24 points	: Mild or early development of confusion
• 25 – 26 points	: “Not Confused,” but at high risk of confusion
• 27 – 30 points	: “Not Confused,” or normal function

3. 使用薬物・試薬

ファモチジン注（日医工株式会社）

オメプラゾール注（日医工株式会社）

4. 統計解析

連続変数は平均値±標準偏差にて示し、Mann-Whitney *U*-test を用い比較した。2群間の比較には Fisher’s exact test を用いて比較した。有意水準は危険率が 5%として判定した。

5. 倫理的配慮

本研究は中国労災病院の倫理委員会で承認を得た（承認番号：2018-16）。患者データは匿名化し、個人が特定されないよう配慮して調査を実施した。

第二章の実験

1. 対象患者

2011 年 4 月から 2013 年 3 月に中国労災病院外科病棟において下部消化管術後または胃全摘出術後に排便コントロールとして MgO が投与された患者 112 名を対象とした。

2. 調査方法

電子カルテより MgO の投与量、H₂RA または PPI 併用の有無について後方視的に調査した。また、下部消化管手術後に MgO を 1 日 1000 mg から開始された患者 87 名において、同量で排便コントロールができた場合を排便コントロール良好、MgO が増量された場合または 1 週間に 2 回以上他の下剤が併用された場合をコントロール不良として排便コントロールを評価した。

3. MgO の溶解度の検証

日本薬局方に準じて第一液 (pH 1.2) を調製し、第一液に 1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 4.5 の溶液を調製した。各溶液 100 mL に MgO 100 mg を加え 37°C、30 分間インキュベートし、溶液中の Mg 濃度を測定した。Mg の測定は酵素法 (レート法) により行った。

4. 使用薬物・試薬

MgO 重質酸化マグネシウム「ケンエー」(健栄製薬株式会社)

その他の試薬は第 16 改正日本薬局方適合品あるいは試薬特級品を使用した。

5. 統計解析

データは平均値±標準偏差で示した。2 群間の比較は Mann-Whitney-*U* 検定、多群間の比較は Kruskal-Wallis 検定を行った。また、割合の検定には χ^2 検定を行った。有意水準は危険率が 5% として判定した。

6. 倫理的配慮

本研究は中国労災病院の倫理委員会で承認を得た (承認番号: 2013-39)。患者データは匿名化し、個人が特定されないよう配慮して調査を実施した。

第三章の実験

1. 臨床での AP および FAP の投与方法

8名の女性乳がん患者が入院し、6名にFEC療法、2名にEC療法が施行された。患者の年齢は32～74歳、体重は47～70kgであった。1日目にAPを125mg経口投与し、FEC療法またはEC療法が施行された。FEC療法はEPI (100 mg/m²) を5～10分間で点滴静注し、続いてシクロホスファミド (500 mg/m²) を30分間、フルオロウラシル (500 mg/m²) を30分間で点滴静注された。EC療法はEPI (100 mg/m²) を5～10分間で点滴静注し、シクロホスファミド (500 mg/m²) を30分間で点滴静注された。2日目と3日目にFEC療法とEC療法の両レジメンでAP 80 mgのみが経口投与された。その後、患者は退院し、3週間ごとに外来でFECまたはEC療法が施行された。外来では、100 mLの生理食塩水に溶解したFAP 150 mgが化学療法前に30分間で点滴静注された。術前および術後化学療法は最大4コース施行され、進行および再発の場合は、効果を観察しながら累積量としてEPI 900 mg/m²以下で投与された。

2. 使用薬物・試薬

AP	イメント [®] カプセル (小野薬品工業株式会社)
FAP	プロイメント [®] 点滴静注用 150 mg (小野薬品工業株式会社)
EPI	エピルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」 エピルビシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」 (日本化薬株式会社)
フルオロウラシル	フルオロウラシル注 250mg 「トーワ」 (東和薬品株式会社) フルオロウラシル注 1000mg 「トーワ」 (東和薬品株式会社)
シクロホスファミド	注射用エンドキサン [®] 100mg (塩野義製薬株式会社) 注射用エンドキサン [®] 500mg (塩野義製薬株式会社)
その他の試薬は特級品を使用した。	

3. 使用動物

すべての動物実験は、広島国際大学動物実験指針に準じて行った。体重約250gのオスのSprague-Dawley (SD) ラット (7週齢) は、広島実験動物研究所より購入した。ラットは恒温恒湿、照明サイクル12時間の条件下で固形飼料および水を自由摂取させて飼育し、環境に馴化された後に使用した。

3. 血漿および血管採取

ラットをペントバルビタール (50 mg/kg) 腹腔内投与で麻酔し、無作為に以下の 3 群に分けた。FAP-S 群：左頸静脈から FAP (3 mg/kg) を 10 分間定速静注し、続いて EPI (1 mg/kg) を 5 分間定速静注 (Fig. 12)。FAP-D 群：右頸静脈から FAP (3 mg/kg) を 10 分間定速静注し、続いて左頸静脈から EPI (1 mg/kg) を 5 分間定速静注。AP 群：AP (3 mg/kg) を経口投与した後、60 分後に左頸静脈から EPI (1 mg/kg) を 5 分間定速静注。FAP および EPI は、それぞれ 1.5 mg/mL および 1 mg/mL の濃度で生理食塩水に溶解した。STC-525 テルモ注入ポンプ (テルモ株式会社) からポリエチレンチューブに接続された 26 G 針を、鎖骨下静脈と頸静脈の交点のすぐ上の位置から上方向に約 7 mm の長さで頸静脈に挿入し、各薬剤を注入した。EPI 注入の 30 分後または 24 時間後に、麻酔下でラットの腹部を切開し、門脈を切断して血液サンプルを採取した。失血によりラットが死亡した後、EPI 注入部位の頸静脈と反対側の頸静脈を約 2 cm 切除した。採取した血管組織を少量の氷冷生理食塩水で穏やかに洗浄して血液を除去し、次に紙で拭いて水を除去した。採取した血液を 3,000×g、4℃で 5 分間遠心分離して、血漿サンプルを得た。得られた血漿および血管組織サンプルは、分析まで凍結保存 (- 80℃) した。

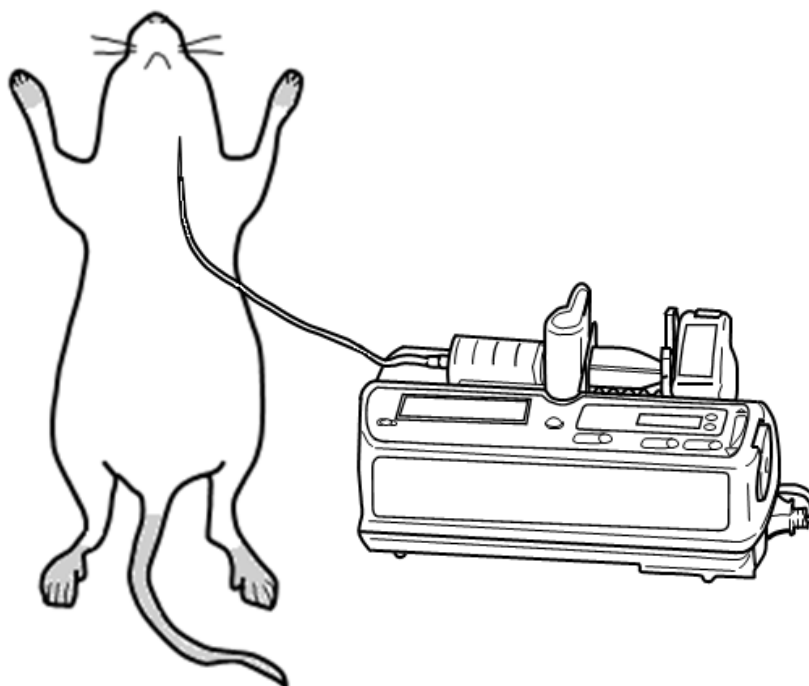


Fig. 12. Drug injection from the left jugular vein of rat.

4. 組織学的分析

組織学的分析には、薬物の薬理作用を高めるため、ラットに各薬剤を血管組織分布の分析に使用する量の2倍量（EPI 2 mg/kg、FAP 6 mg/kg、AP 6 mg/kg）を投与した。ラットをEPI投与24時間後に屠殺し、EPI注入部位（左頸静脈）の周辺組織とともに血管組織を採取した。また、EPI注入部位の反対側（右頸静脈）の部位も同様に採取した。血管組織サンプルを少量の氷冷生理食塩水で穏やかに洗浄し、15%ホルマリンで固定し、パラフィン包埋処理した。厚さ約2～4 μm の組織切片をヘマトキシリン・エオジン染色後、光学顕微鏡（Nikon Eclipse E1000、株式会社ニコン）で200倍の倍率で組織を観察した。

5. EPI の測定

血漿および血管組織サンプル中の EPI の濃度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した。血漿 200 μL をアセトニトリル 200 μL と混和し、遠心分離（10,000 \times g, 4 $^{\circ}\text{C}$, 5 分）後、上清 120 μL に 1% 酢酸 80 μL を添加した。血管組織サンプル（約 20 mg）を計量し、19 倍量の 50%アセトニトリルで約 2 分間、超音波処理（トミーUD-201、トミー精工株式会社）でホモジナイズした。懸濁液を遠心分離（10,000 \times g, 4 $^{\circ}\text{C}$, 5 分）後、上清 60 μL に 1%酢酸 40 μL と HPLC 移動相の混合物（0.1%酢酸とアセトニトリルの混合物 100 μL 、7 : 3）を添加した。懸濁液を 0.45 μm シリンジフィルターで濾過し、濾過液を HPLC による EPI 分析に使用した。HPLC カラムは YMC-Triart C18（150 \times 4.6 mm I.D.; 株式会社 YMC）を使用した。移動相は 1% 酢酸 /アセトニトリル=7:3、検出波長は蛍光 Ex.470 nm、Em.585 nm、流速 1 mL/min とした。得られた検量線は、2 ng～500 ng/mL および 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲で線形であった。

6. 統計解析

連続変数は平均値 \pm 標準偏差で示した（ $n = 4$ ）。一元配置分散分析によって統計分析を行い、続いて多重比較のために Tukey-Kramer 法を実施した。有意水準は危険率が 5%として判定した。

7. 倫理的配慮

本研究は広島国際大学倫理審査委員会、広島国際大学動物実験委員会で承認を得た

(承認番号：AE17-027)。

論文目録

本研究は以下の論文に公表した。

1. Yamasaki M, Funakoshi S, Matsuda S, Imazu S, Takeda Y, Murakami T, Maeda Y : Interaction of magnesium oxide with gastric acid secretion inhibitors in clinical pharmacotherapy. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 70: 921-924.
2. Yamasaki M, Kimura R, Mayahara S, Maeda Y, Takahashi M, Nishida T, Oda K, Murakami T : Study on the infusion-site adverse events and vascular distribution of epirubicin in chemotherapy with epirubicin and fosaprepitant, *Molecular and clinical Oncology*. 2019; 11: 43-49.
3. Yamasaki M, Fukuda Y, Tanimoto A, Narahara M, Kawaguchi Y, Ushiroda H, Fukuda S, Murakami T, Maeda Y : Reduction in the rate of postoperative delirium by switching from famotidine to omeprazole in Japanese hepatectomized recipients. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2019; 5: 10, <https://doi.org/10.1186/s40780-019-0139-1>.

引用文献

1. 後藤伸之：平成 29 年度プレアボイド報告の概要【改訂版】. 日本病院薬剤師会雑誌. 55: 588-592, 2019.
2. Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, Ouchi Y : High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs : Analysis of inpatient database. Geriatr Gerontol Int. 12: 761-762, 2012.
3. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, Esnaola NF : Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient : A best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. J Am Coll Surg. 215: 453e466, 2012.
4. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. Postoperative delirium in older adults : Best practice statement from the American Geriatrics Society. J Am Coll Surg. 220: 136-148.e1, 2015.
5. Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS : Postoperative delirium. Minerva Anesthesiol. 77: 448-456, 2011.
6. Kobatake M, Munemori N : Survey on postoperative delirium in elderly digestive patients-Relevance of physical restraint implementation/preparation based on the nursing experience. Journal of Chugoku Rosai Hospital. 26: 45-50, 2017.
7. Tune L, Carr S, Hoag E : Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly : Potential means for assessing risk of delirium. Am J Psychiatry. 149: 1393-1394, 1992.
8. Plaschke K, Thomas C, Engelhardt R, Teschendorf P, Hestermann U, Weigand MA, Martin E, Kopitz J : Significant correlation between plasma and CSF

anticholinergic activity in presurgical patients. *Neurosci Lett.* 417: 16-20, 2007.

9. Durst RY, Pipek R, Levy Y : Hyponatremia caused by omeprazole treatment. *Am J Med.* 97: 400-401, 1994.

10. Heckmann JG, Birklein F, Neundörfer B : Omeprazole-induced delirium. *J Neurol.* 247: 56-57, 2000.

11. Bebarta VS, King JA, McDonough M : Proton pump inhibitor-induced rhabdomyolysis and hyponatremic delirium. *Am J Emerg Med.* 26: 519.e1-2, 2008.

12. Fujii S, Tanimukai H, Kashiwagi Y : Comparison and analysis of delirium induced by histamine H2 receptor antagonists and proton pump inhibitors in cancer patients. *Case Rep Oncol.* 5: 409-412, 2012.

13. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, de Rooij SE, van Munster BC : The comparative risk of delirium with different opioids : A systematic review. *Drugs Aging.* 34: 437-443, 2017.

14. Watanuki S, Sakai I, Takeuchi T, Suwa H, Taruya T, Ichinose K : Development and pilot testing of the Japanese version of the NEECHAM Confusion Scale : A tool to assess delirium/acute confusion. *Advances in nursing art and science.* 12: 46-63, 2001.

15. Michaund L, Büla C, Berney A, Camus V, Voellinger R, Stiefel F, Burnand B : Delirium Guidelines Development Group. Delirium : Guidelines for general hospitals. *J Psychosom Res.* 62: 371-383, 2007.

16. Neelon VJ, Champagne MT, Carlson JR, Funk SG : The NEECHAM confusion scale : Construction, validation, and clinical testing. *Nurs Res.* 45: 324-330, 1996.

17. Lipowski ZJ : Update on delirium. *Psychiatr Clin North Am.* 15: 335-346, 1992.
18. Trzepacz PT : Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 5: 132-148, 2000.
19. Pandkaripande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW : Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 104: 21-26, 2006.
20. Halstenson CE, Abraham PA, Opsahl JA, Chremos AN, Keane WF, Matzke GR : Disposition of famotidine in renal insufficiency. *J Clin Pharmacol.* 27: 782-787, 1987.
21. Lin JH, Chremos AN, Yeh KC, Antonello J, Hessey GA II : Effects of age and chronic renal failure on the urinary excretion kinetics of famotidine in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 34: 41-46, 1988.
22. Shimokawa M, Yamamoto K, Sawada Y, Iga T : Pharmacokinetic / pharmacodynamic evaluation of the risk of adverse reaction on central nervous system induced by H₂ receptor antagonists : Hepatic and/or renal disease as risk factors. *Yakubutsu Doutai.* 8: 295-305, 1993.
23. Gladziwa U, Klotz U, Krishna DR, Schmitt H, Glöckner WM, Mann H : Pharmacokinetics and dynamics of famotidine in patients with renal failure. *Br J Clin Pharmacol.* 26: 315-321, 1988.
24. Nakamura T : Side effects of long-term use of magnesium oxide. *Nihon Iji Shimpo.* 3540: 177-178, 1992.
25. Howden CW, Hunt RH : Relationship between gastric secretion and infection. *Gut.* 28: 96-107, 1987.

26. Cook GC : Infective gastroenteritis and its relationship to reduced gastric acidity. Scand J Gastroenterol Suppl. 111: 17-23, 1985.
27. Mahachai V, Reilly P, Thomson AB : Comparative effects of pirenzepine and cimetidine, alone and in combination, on 24-hour gastric acidity in duodenal ulcer disease. Clin Ther. 7: 98-111, 1984.
28. Hongo M, Ohara S, Hirasawa Y, Abe S, Asaki S, Toyota T : Effect of lansoprazole on intragastric pH. Digest Dis Sci. 37: 882-890, 1992.
29. Blum RA, Shi H, Karol MD, Greski-Rose PA, Hunt RH : The comparative effects of lansoprazole, omeprazole, and ranitidine in suppressing gastric acid secretion. Clin Therap. 19: 1013-1023, 1997.
30. Huang JQ, Goldwater DR, Thomson AB, Appelman SA, Sridhar S, James CF, Chiu YL, Pilmer BL, Keith RG, Hunt RH : Acid suppression in healthy subjects following lansoprazole or pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther. 16: 425-433, 2002.
31. Röhss K, Wilder-Smith C, Naucér E, Jansson L : Esomeprazole 20mg provides more effective intragastric acid control than maintenance-dose rabeprazole, lansoprazole or pantoprazole in healthy volunteers. Clin Drug Invest. 24: 1-7, 2004.
32. Fimmel CJ, Etienne A, Cilluffo T, von Ritter C, Gasser T, Rey JP : Caradonna-Moscatelli P, Sabbatini F, Pace F, Bühler HW, Bauerfeind P, Blum AL, Long-term ambulatory gastric pH monitoring : validation of a new method and effect of H₂ antagonists. Gastroenterology. 88: 1842-1851, 1985.
33. Merki HS, Witzel L, Walt RP, Neumann J, Scheurle E, Mappes A, Krammisch H, Heim J, Kaufmann D, Roehmel J : Double blind comparison of the effects of cimetidine, ranitidine, famotidine and placebo on intragastric acidity in 30 normal volunteers. Gut. 29: 81-84, 1988.

34. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, Danso MA, Dennis K, Dupuis L, Dusetzina SB, Eng C, Feyer PC, Jordan K, Noonan K, Sparacio D, Somerfield MR, Lyman GH : Antiemetics : American Society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 35: 3240-3261, 2017.

35. Rolia F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, Clark-Snow RA, Dupuis LL, Einhorn LH, Feyer P, Hesketh PJ, Jordan K, Oliver I, Rapoport BL, Roscoe J, Ruhlmann CH, Walsh D, Warr D, van der Wetering M, participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015: 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* 27 (suppl 5): v119-v133, 2016.

36. Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, Barbour S, Bergsbaken J, Bierman PJ, Brandt D, Dolan DE, Ellis G, Kim EJ, Kirkegaard S, Kloth DD, Lagman R, Lim D, Loprinzi C, Ma CX, Maurer V, Michaud LB, Nabell LM, Noonan K, Roeland E, Rugo HS, Schwartzberg LS, Scullion B, Timoney J, Todaro B, Urba SG, Shead DA, Hughes M : NCCN guidelines insights Antiemesis, version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 15: 883-893, 2017.

37. Pritchett W, Kinsley K : Benefits and risks of fosaprepitant in patients receiving emetogenic regimens. *Clin J Oncol Nurs.* 20: 555-556, 2016.

38. Chow AY, Chin C, Dahl G, Rosenthal DN : Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients : A pilot study. *J Clin Oncol.* 24: 925-928, 2006.

39. Ben Aharon I, Bar Joseph H, Tzabari M, Shenkman B, Farzam N, Levi M, Shalgi R, Stemmer SM, Savion N : Doxorubicin-induced vascular toxicity-targeting potential pathways may reduce procoagulant activity. *PLoS One.* 8: e75157, 2013.

40. Bar-Joseph H, Stemmer SM, Tsarfaty I, Shalgi R, Ben-Aharon I :

Chemotherapy-induced vascular toxicity-real-time in vivo imaging of vessel impairment. *J Vis Exp.* 7 (95): e51650, 2015.

41. Lundberg JD, Crawford BS, Phillips G, Berger MJ, Wesolowski R : Incidence of infusion-site reactions associated with peripheral intravenous administration of fosaprepitant. *Support Care Cancer.* 22: 1461-1466, 2014.

42. Chau E, Lundberg J, Phillips G, Berger M, Wesolowski R : Update report on incidence of infusion-site reactions associated with peripheral intravenous administration of fosaprepitant. *J Oncol Pharm Pract.* 1078155218769347, 2018.

43. Sato Y, Kondo M, Inagaki A, Komatsu H, Okada C, Naruse K, Sahashi T, Kuroda J, Ogura H, Uegaki S, Yoshida T, Mori Y, Sawada H, Watanabe S, Sugiura H, Endo Y, Yoshimoto N, Toyama T, Iida S, Yamada K, Kimura K, Wakita A : Highly frequent and enhanced injection site reaction induced by peripheral venous injection of fosaprepitant in anthracycline-treated patients. *J Cancer.* 5: 390-397, 2014.

44. Lead AD, Kadakia KC, Looker S, Hilger C, Sorgatz K, Anderson K, Jacobson A, Grendahl D, Seisler D, Hobday T, Loprinzi CL : Fosaprepitant-induced phlebitis : a focus on patients receiving doxorubicin/cyclophosphamide therapy. *Support Care Cancer.* 22: 1313-1317, 2014.

45. Patel P, Leeder JS, Piquette-Miller M, Dupuis LL : Aprepitant and fosaprepitant drug interactions : A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 83: 2148-2162. 2017.

46. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA : Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer : A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 97: 188-194, 2005.

47. Tsuda T, Kyomori C, Mizukami T, Taniyama T, Izawa N, Horie Y, Hirakawa M, Ogura T, Nakajima T, Tsugawa K, Boku N : Infusion site adverse events in breast

cancer patients receiving highly emetic chemotherapy with prophylactic anti-emetic treatment with aprepitant and fosaprepitant : A retrospective comparison. *Mol Clin Oncol.* 4: 603-606, 2016.

48. Fujii T, Nishimura N, Urayama KY, Kanai H, Ishimaru H, Kawano J, Takahashi O, Yamauchi H, Yamauchi T : Differential impact of fosaprepitant on infusion site adverse events between cisplatin- and anthracycline-based chemotherapy regimens. *Anticancer Res.* 35: 379-383, 2015.

49. Italia C, Paglia L, Trabattoni A, Luchini S, Villas F, Beretta L, Marelli G, Natale N : Short communication distribution of 4'Epi-doxorubicin in human tissues. *Br J Cancer.* 47: 545-547, 1983.

50. Camaggi CM, Strocchi E, Carisi P, Martoni A, Melotti B, Pannuti F : Epirubicin metabolism and pharmacokinetics after conventional- and high-dose intravenous administration : A cross-over study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 32: 301-309, 1993.

51. Robert J : Clinical pharmacokinetics of epirubicin. *Clin Pharmacokinet.* 26: 428-438, 1994.

52. Chen R, Li J, Hu WW, Wang ML, Zou SL, Miao LY : Circadian variability of pharmacokinetics of cisplatin in patients with non-small-cell lung carcinoma : analysis with the NONMEM program. *Cancer Chemother Pharmacol.* 72: 1111-1123, 2013.

53. Murakami T, Yumoto R : Role of phosphatidylserine binding in tissue distribution of amine-containing basic compounds. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 7: 353-364, 2011.

54. Interview Form "PROEMEND for Intravenous Infusion 150mg", (March 2016).

<http://www.pmda.go.jp/>.

55. Ottoboni T, Keller MR, Cravets M, Clendeninn N, Quart B : Bioequivalence of HTX-019 (aprepitant IV) and fosaprepitant in healthy subjects : A Phase 1, open-label, randomized, two-way crossover evaluation. *Drug Des Devel Ther.* 12: 429-435, 2018.

56. Ottoboni T, Lauw M, Keller MR, Cravets M, Manhard K, Clendeninn N, Quart B : Safety of HTX-019 (intravenous aprepitant) and fosaprepitant in healthy subjects. *Future Oncol.* 14: 2849-2859, 2018.

57. Schwartzberg LS, Navari RM : Safety of polysorbate 80 in the oncology setting. *Adv Ther.* 35: 754-767, 2018.

58. Rudolph JL, Marcantonio ER : Postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg.* 112: 1201-1211, 2011.

謝辞

終わりに臨み、本研究に際して終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました福山大学薬学部薬剤情報解析学研究室 前田 頼伸教授に謹んで感謝いたします。

本研究に終始ご指導を賜りました広島国際大学薬学部薬物動態解析学研究室 村上 照夫教授に心より深謝いたします。

また、本研究にご協力いただきました広島国際大学薬学部薬物動態解析学研究室 小田 啓祐講師に心より深謝いたします。

さらに、中国労災病院 面田 恵薬剤部長、船越 幸代博士をはじめ薬剤部の皆様に心よりお礼申し上げます。

最後に、本論文の作成にあたり、有益なるご助言を賜りました福山大学薬学部薬物治療学研究室 井上 敦子教授、福山大学薬学部医薬品化学研究室 町支 臣成教授、および福山大学薬学部病態生理ゲノム機能学研究室 道原 明宏教授に深謝いたします。